

Externe Kalibrierung vs. festgelegte Kalibrierfaktoren in der LC

Verbesserung der Präzision durch Reduzierung der Fehlerquellen?

Präsentation von H.-J. Ploss

Vorsymposium der Fachgruppe Arzneimittelkontrolle /
Pharmazeutische Analytik in der DPhG , 5. Oktober 2005



1

Agenda

Wie alles begann....

Kontrollkarte zur Visualisierung analytischer Variabilität
und zur Erkennung systematischer Effekte

Fehlerquellen bei der externen Kalibrierung

Konzept von festgelegten Kalibrierfaktoren

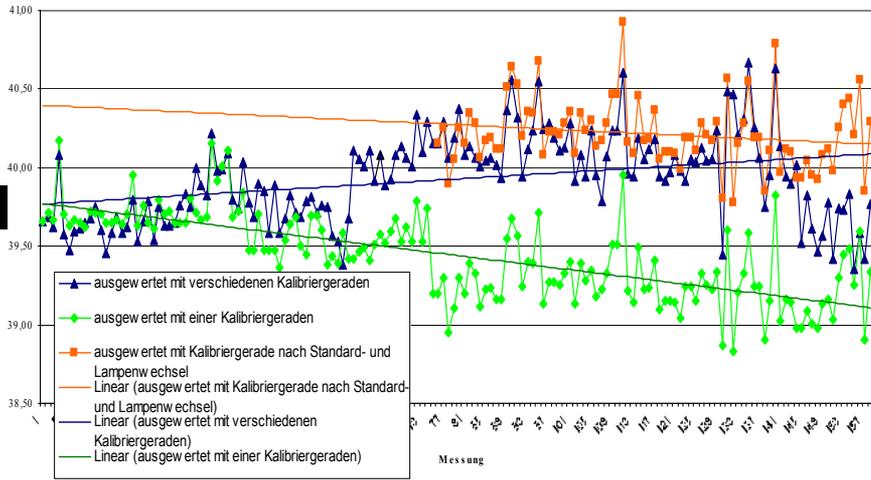
Vergleich der Variabilität bei Verwendung der externen
Kalibrierung gegenüber dem Konzept festgelegter
Kalibrierfaktoren

Vor- und Nachteile beider Verfahren

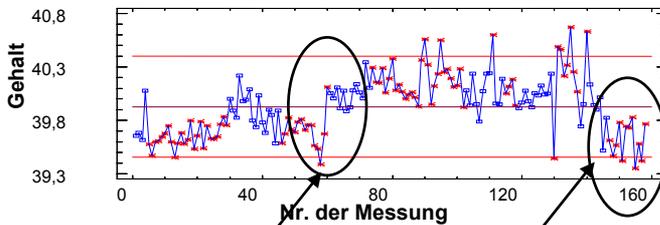


2

Wie alles begann....



Qualitätskontrollkarte (Regelkarte, $t > 1a$)



Neue Standardsubstanz: - 1 % H₂O

???

Bei jeder Analysenserie wird ein Muster parallel analysiert, das aus der gleichen Grundgesamtheit stammt.

Das Ergebnis wird danach chronologisch aufgetragen und mittels statistischer Regeln auf das Vorhandenseins eines systematischen Effektes (Fehlers) untersucht.

Fehlerquellen bei der externen Kalibrierung

Herstellung von Referenzstandards

- Stabilität von Flüssigstandards
- Wassergehalt in Trockenstandards
- Abfüllgenauigkeit

Herstellung von Kalibrierstandards

- Wägefehler
- Verdünnungsfehler

Herstellung von Prüfmustern

- Wägefehler
- Verdünnungsfehler

Fehlerquellen bei der Flüssigchromatographie

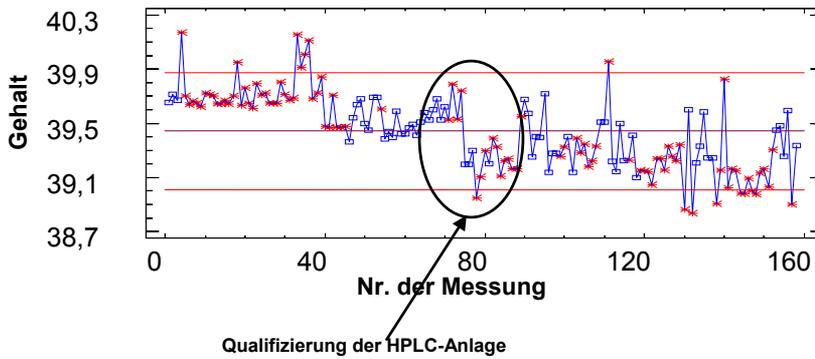
- Injektionsfehler
- Fehler bei der Auswertung

Konzept der festgelegten Kalibrierfaktoren

Reduzierung der Fehlerquelle „Herstellung des Referenz- und Kalibrierstandards“ durch:

1. Definition eines Qualitätskontrollmusters für das Analysenverfahren
2. Datensammlung über einen bestimmten Zeitraum x mit Hilfe verschiedener externer Kalibriergeraden und unter Verwendung des Qualitätskontrollmusters
 - Bestimmung der wahren Variabilität des Verfahren
 - Bestimmung der festen Kalibrierfaktoren auf Basis der „mittleren“ Kalibriergerade
3. Verwendung der festen Kalibrierfaktoren für die Routineanalytik und Kontrolle des Analysenverfahrens über die Qualitätskontrollmuster

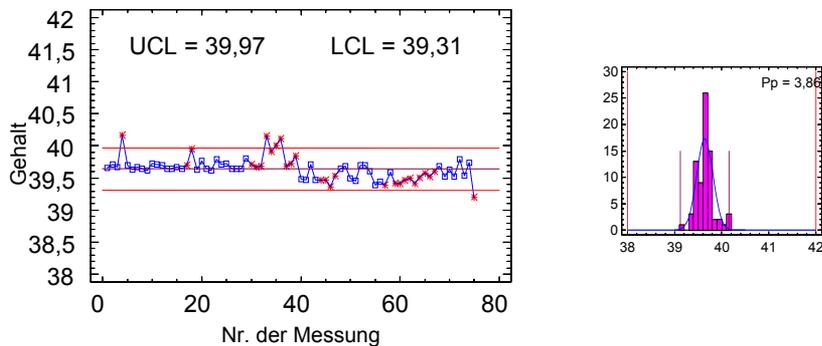
Qualitätskontrollkarte mit festen Kalibrierfaktoren



Es wurde die erste Kalibriergerade des Jahres zur Auswertung der Flächenwerte des Qualitätskontrollmusters des gesamten Jahres verwendet

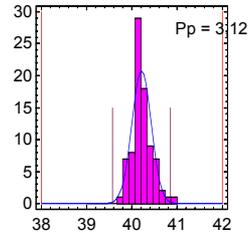
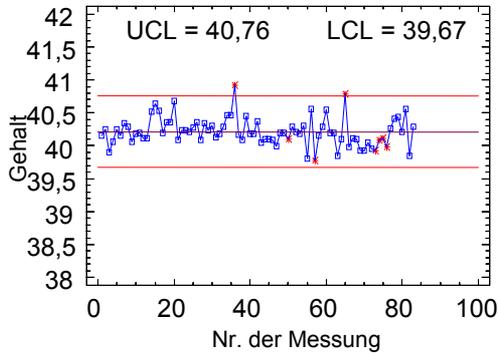
Qualitätskontrollkarte mit festen Kalibrierfaktoren

Einmalige Kalibrierung vor Qualifizierung der HPLC-Anlage



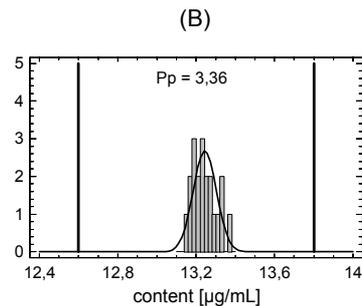
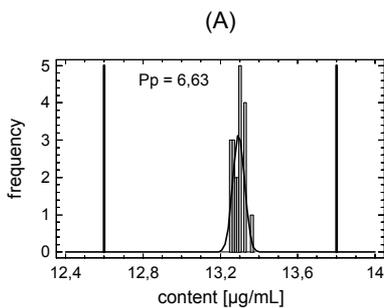
Qualitätskontrollkarte mit festen Kalibrierfaktoren

Einmalige Kalibrierung nach Qualifizierung der HPLC-Anlage



Vergleich der beiden Verfahren (1)

Process capability for pre-determined (A) and simultaneous (B) calibration. Upper and lower specification limits are indicated by vertical lines. The distribution of the 20 content determinations of the control sample is shown by a histogram and the calculated normal distribution curve



aus: J. Ermer, H.-J. Ploss, J. Pharm. Biomed. Anal. 37/5 (2005) 859-870

Vergleich der beiden Verfahren (2)

Statistical parameter	Simultaneous calibration	Pre-determined calibration
Count (n)	20	20
Mean [$\mu\text{g/mL}$]	13.244	13.295
Relative sdv	0.45 %	0.23 %
Minimum [$\mu\text{g/mL}$]	13.153	13.252
Maximum [$\mu\text{g/mL}$]	13.361	13.364
Range [%]	1.57%	0.84%

aus: J. Ermer, H.-J. Ploss, J. Pharm. Biomed. Anal. 37/5 (2005) 859-870

Vor- und Nachteile beider Verfahren

Vorteile

Verbesserung der Präzision durch Reduktion der Überjustierung

Reduzierung von Prüfkapazität und Materialverbrauch

Reduktion der Fehlerquellen auf Probenherstellung und Anlage

Nachteile

Sinnvoll vor allem bei Produkten mit hoher Chargenzahl

Dedizierung der Anlage sinnvoll